

Aus der II. Medizinischen Klinik und -Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Max. Schwab

SCHILDDRÜSENAUTOANTIKÖRPER
BEIM DIABETES MELLITUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Rothenberger

aus Johannisburg

1968

Aus der II. Medizinischen Klinik und -Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Max S c h w a b

Schilddrüsenautoantikörper beim Diabetes mellitus

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Rothenberger
aus Johannesburg

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Hermann M i c h e l

Korreferent: Professor Dr. med. Herbert H e r x h e i m e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am : 4. 11. 1968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. I. Einleitung	4
1. Klinische Einteilung des Diabetes mellitus	4
a. Insulinmangeldiabetes	4
b. Altersdiabetes	5
2. Hormonelle und zentralnervöse pathogenetische Faktoren des Diabetes mellitus	7
a. Glukagon	7
b. Adrenalin	8
c. STH	8
d. ACTH und Glukokortikosteroide	10
e. Prolaktin	11
f. TSH und Thyroxin	11
g. Zentralnervensystem	15
II. Schilddrüsenimmunologie	18
1. Klassifizierung und serologische Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper	18
2. Klinische Bedeutung von Schilddrüsenautoantikörpern bei	
a. Schilddrüsenkrankheiten	18
b. anderen Krankheiten	20

	Seite
c. bei Gesunden	20
d. bei Diabetikern (Literatur- übersicht)	21
B. Eigene Untersuchungen	30
1. Patientengut	30
2. Serologische Techniken	30
3. Ergebnisse	32
C. I. Diskussion	36
II. Folgerungen aus der Diskussion über die Autoantikörperentstehung	41
D. Zusammenfassung	53
E. Literatur	54

4. I. Einleitung

1. Klinische Einteilung des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus wird in der Literatur nach Ätiologie, Pathogenese und klinischem Erscheinungsbild klassifiziert. Somit kennen wir eine Vielzahl verschiedener Begriffe für die diabetische Stoffwechselstörung. Die in der Klinik übliche Einteilung der Zuckerkrankheit in den Insulinmangeldiabetes des Jugendlichen und in den Altersdiabetes soll aus später zu erörternden Gründen trotz ihrer Problematik auch in dieser Arbeit Anwendung finden.

a. Insulinmangeldiabetes

Beim Insulinmangeldiabetes sind die Patienten meist von leptosomer Konstitution, sie sind mager und hypoton in ihrer Kreislaufregulation. Regelmäßige Insulinapplikation ist bei dieser Mangelsituation an endogenem Insulin notwendig. Das Fehlen insulinantagonistisch wirksamer Kräfte bedingt eine deutliche Insulinempfindlichkeit mit häufigen großen und raschen Blutzuckerschwankungen. Die relativ bald vorhandene Herabsetzung der Nierenschwelle ist ein weiterer ungünstiger Faktor. Die Neigung zu Azidose und Ketonurie kann stark sein. Komata treten sehr viel häufiger als beim Altersdiabetes auf. Das Häufig-

keitsmaximum findet sich in der Wachstumsphase des Heranwachsenden. Durch den verstärkten Wachstumsimpuls der Hypophyse als einer vermehrten STH-Ausschüttung kommt es zu einer starken Beanspruchung des B-Zellenapparates. Vermehrt gebildetes STH und Insulin führen zu einem überdurchschnittlichen Wachstum. Oft ist auch die Knochen- und Zahnentwicklung und die sexuelle Reifung der normalen Entwicklung um Monate voraus. Nach Manifestierung eines Diabetes kann es - wenn Insulin nicht genügend substituiert wird - zum Sistieren des Wachstums und zu einer Retardierung der Entwicklung kommen. Überdurchschnittliches Wachstum auf der einen Seite und dessen Sistieren nach Diabetesmanifestation auf der anderen Seite sind somit typisch für die kindliche Form des Diabetes.

Die von einer Expertenkommission der World Health Organization (WHO) (22) ausgearbeiteten Begriffe des kindlichen Diabetes und des jugendlichen Diabetes fassen wir in unserer Arbeit zum Insulinmangeldiabetes zusammen, da sich prozentuelle Aussagen in unseren serologischen Ergebnissen dadurch erleichtern.

b. Altersdiabetes

Diese Diabetesform ist häufig bei übergewichtigen und hypertonen Patienten pyknischer Konstitution anzutreffen. Die Manifestation erfolgt vorwiegend nach dem 30. Lebensjahr, hauptsächlich jedoch im 5. und 6.

Lebensjahrzehnt, zur Zeit der genitalen Involution. Hier werden Beziehungen zur hormonellen Gegenregulation im Sinne eines Gegenregulationsdiabetes deutlich. Vermehrt gebildete Hormone der Nebennierenrinde führen zu klinisch hypophysär zu deutenden Veränderungen wie Akromegalie, Hypertonie, virilem Haaransatz bei der Frau und femininem Behaarungstyp beim Mann.

Der durch die gegenregulatorisch wirksamen Hormone auftretende relative Insulinmangel kann in den meisten Fällen durch die stoffwechselwirksamen Medikamente der Sulfonamidreihe ausgeglichen werden, die den Inselapparat zu verstärkter Insulinproduktion anregen und hemmend auf die Insulinase einwirken. Ist der relative Insulinmangel durch die perorale Therapie nicht kompensierbar oder sind B-Zellen durch "Erschöpfung" ausgefallen, dann ist die Substitution von Insulin notwendig. Beim Altersdiabetes zeigt sich häufig eine auffällige Insulinresistenz, die sich dadurch erklären läßt, daß nach Verabreichung von exogenem Insulin gegenregulatorische Kräfte dessen Wirkung abschwächen. Allerdings muß man gerade bei derartigen insulinresistenten Diabetesformen an einen ursächlichen Antigen-Antikörpermechanismus denken.

Beim guteingestellten Altersdiabetes sind die Blutzuckerwerte nur leicht erhöht, sie zeigen keine Tendenz zu größeren Schwankungen. Die Nierenschwelle für Glu-

kose ist oft erhöht, so daß eine Glukosurie relativ selten ist. Es besteht keine Neigung zu Azidose und Ketonurie. Komata treten sehr selten auf.

Beim Altersdiabetes sind im Gegensatz zum Insulinmangel-diabetes Anzahl und Aktivität der B-Zellen nicht vermindert. Mehrere gegenregulatorische Faktoren finden sich hier, auf die im nächsten Abschnitt eingegangen wird, die indirekt durch Höherstellung des Blutzuckerspiegels oder durch direkte Wirkung auf die B-Zellen eine vermehrte Insulinproduktion stimulieren. Bei einem gesunden, nicht erbbelasteten Inselapparat kann ein erhöhter Insulinbedarf durch vermehrte Hormonproduktion bis zu einer maximalen Produktionsleistung kompensiert werden. Es kommt dann zu einem relativen Insulinmangel.

2. Hormonelle und zentralnervöse pathogenetische Faktoren des Diabetes mellitus

Eine Reihe von gegenregulatorisch und kontrainsulär wirkenden Faktoren spielen bei der Entstehung und im Vollbild des Diabetes eine Rolle.

a. Glukagon

Neben den insulinproduzierenden B-Zellen im Pankreas kennen wir die A-Zellen, in denen das Glukagon gebildet wird. Die gegenregulatorische Wirkung des Glukagons äußert sich darin, daß es bei niedrigen

Blutzuckerwerten die Glykogenolyse in der Leber anregt und zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt. Direkte diabetogene Potenz ist den A-Zellen dann zuzuschreiben, wenn sie in ihrer relativen oder sogar absoluten Zahl vermehrt sind. Verstärkt produziertes Glukagon führt zu einer erhöhten Insulinausschüttung und eventuell mit anderen Faktoren zu einer Erschöpfung des B-Zellenapparates.

b. Adrenalin

Eine ähnliche Wirkung entfaltet das Adrenalin des Nebennierenmarkes, besonders bei akuten hypoglykämischen Zuständen. Es setzt sehr rasch Glukose durch Glykogenolyse in der Leber frei. Da das Adrenalin aber sehr schnell durch die Fermente Brenzkatechin-O-methyltransferase und Aminooxydase inaktiviert wird, ist seine Wirkung ebenfalls nur kurzfristig. Es ist somit gegenregulatorisch wirksam, ohne daß ihm ein ausgesprochener diabetogener Effekt zukommt.

c. STH

Eine weitaus stärkere diabetogene Wirkung hat das somatotrope Hormon (STH) des Hypophysenvorderlappens. Der hauptsächlichste Effekt des STH ist in einer Anregung der B-Zellen des Inselapparates zu sehen. Die intensivierte Insulinausschüttung wird deutlich durch vermehrte Zuckeraufnahme und -oxydation im Muskel, durch Blutzuckersenkung, Steigerung der Glukosetoleranz und Wachstumssteigerung mit Eiweißansatz.

STH steigert somit den Insulinbedarf der Gewebe.

Eine weitere Wirkung des STH ist in der Intensivierung des Fettabbaues bis zur Ketonkörperstufe zu sehen.

Durch den erhöhten Fettumsatz kommt es zur Einsparung von Eiweiß und Kohlenhydraten. Diese fallen somit nicht der Oxydation anheim, sondern sie werden vermehrt als Glykogen in der Skelettmuskulatur gespeichert ("Myoglykostatistischer Effekt").

Neben dem bevorzugten Fettsäureabbau und der damit verbundenen Eiweißeinsparung kommt es zusätzlich unter dem Einfluß des STH zu einer vermehrten Eiweißsynthese. In einem nicht mehr wachsenden Organismus steht das überschüssig gebildete Eiweiß für die Glukoneogenese bereit.

Die insulinproduktionanregende Wirkung des STH und die durch Eingreifen des STH in den Stoffwechsel vermehrt zur Verfügung gestellten Kohlenhydrate repräsentieren den diabetogenen Faktor dieses Hypophysenvorderlappenhormons.

Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, daß der insulinfördernde Einfluß des STH in geringem Maße durch zusätzliche Anregung der Glukagonproduktion zu erklären ist. Dazu ist die Gegenwart von ACTH - wenn auch nur in geringen Mengen - notwendig.

d. ACTH und Glukokortikosteroide

Bei der Genese des Diabetes können weiterhin das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens und die Nebennierenrindenhormone, insbesondere das Kortison, Hydrokortison, aber auch das Kortikosteron und 11-Dehydroxykortikosteron durch ihre kontrainsulären Wirkungen von Bedeutung sein. ACTH führt zur Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen. Der wesentliche Effekt der Glukokortikosteroide beruht auf einer Intensivierung der Glukoneogenese, die ihre Aufbaufragmente vorwiegend aus Stoffwechselprodukten des Eiweißabbaus und Zwischenprodukten der Glykolyisereaktion, aber auch aus Intermediärfragmenten des Fettstoffwechsels bezieht. Gleichzeitig bewirken die Nebennierenrindenhormone eine Herabsetzung der Glukoseverwertung in der Peripherie, die wahrscheinlich durch die Bildung eines β -Lipoproteids in der Leber zustandekommt, das den eigentlichen Anti-insulineffekt hervorruft, indem es wahrscheinlich eine Hemmung auf die Hexokinase ausübt.

Glukoneogenese und Herabsetzung der Glukoseverwertung, die sich in einer Hyperglykämie äußern, erfordern nun wiederum vermehrte Insulinabgabe, die - längere Zeit anhaltend - zu einer Erschöpfung des B-Zellenapparates führen kann, was auch hier wieder den diabetogenen Effekt darstellt.

e. Prolaktin

Prolaktin schaltet die Wirkung des Insulins in der Peripherie aus, es greift synergistisch in den Prozeß der Erhöhung der Koenzym A-Bestände ein, die für einen verstärkten Kohlenhydratumsatz verantwortlich zu machen sind (42).

f. TSH und Thyroxin

Das Schilddrüsenhormon Thyroxin besitzt ebenfalls diabetogene Potenz. Sie kommt einerseits durch den kohlenhydratumsatzsteigernden Effekt des Thyroxins in der Peripherie zustande, andererseits durch die Stimulierung der Ausschüttung von STH und ACTH. Die Wirkung der beiden letztgenannten Hormone und damit ihre diabetogene Potenz wurde in dieser Arbeit bereits beschrieben (S. 8 und 10).

Während eine Steigerung der Schilddrüsenfunktion die diabetische Stoffwechselsituation meistens verschlechtert, wird sie durch eine Hypothyreose verbessert, denn Thyroxin und Trijodthyronin fördern die Oxydationsvorgänge im Organismus. Dies ist mit einem größeren Kohlenhydratumsatz verbunden. Unter dem Einfluß der Schilddrüsenhormone werden die Kohlenhydrate im Intestinaltrakt schneller resorbiert und die Glykogenolyse in der Leber angeregt. Dieser erhöhte Kohlenhydratumsatz und Kohlenhydratspiegel wirken sich auf eine diabetische Stoffwechselstörung

negativ aus, da vermehrt Insulin gebraucht wird.

Wiederholt ist nach Strumektomie und nach Behandlung mit Thyreostatika auf eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechselsituation hingewiesen worden (REVENO, 34; LAHEY, 23; BOWEN, 2). Durch die Entfernung von Schilddrüsenparenchym kommt es zur Verminderung der Thyroxinproduktion und somit zu einer Verkleinerung des gegenregulatorischen Effektes mit der Folge eines geringeren Insulinverbrauchs im Organismus. Die engen Beziehungen, die zwischen der Schilddrüse und dem Inselorgan des Pankreas bestehen, weisen darauf hin, daß der Diabetes bei Thyreotoxikose-Patienten dreimal häufiger anzutreffen ist als bei Gesunden (HOUSSAY, 16; JOHNS, 17; REGAN, 33).

JOSLIN (19) konnte bei der Hyperthyreose in 38,6 % der Fälle Glykosurie nachweisen. Die Zuckerkrankheit ist in 1 bis 3 % der Fälle mit einer Überfunktion der Schilddrüse verbunden (nach JOSLIN (19) zwischen 1928 und 1957 bei 42 800 Patienten in 1,2 % der Fälle).

Zu Zeiten gesteigerten Wachstums und Energieumsatzes, z.B. während der Pubertät und während der Schwangerschaft, ist eine erhöhte Produktion sowohl an Schilddrüsenhormon als auch an Insulin notwendig. Die vermehrte Synthese an Thyroxin und Trijodthyronin zeigt sich an der häufig auftretenden sogenannten Pubertäts- oder Schwangerschaftsstruma.

Nach KELLER (20) lassen folgende Faktoren den Diabetes bei der Thyreotoxikose häufiger manifest werden:

1. Der an einer Überfunktion der Schilddrüse leidende Kranke hat gewöhnlich einen ausgeprägten Heißhunger auf Kohlenhydrate, die das Inselorgan belasten.
2. Die Resorption der Kohlenhydrate im Verdauungstrakt ist beschleunigt.
3. Der Thyreotoxikose-Patient ist meist Sympathotoniker. Deshalb findet bei ihm eine erhöhte Glukagonproduktion statt, die ihrerseits dem Organismus vermehrt Zucker zuführt.
4. Die gesteigerten Oxydationsvorgänge in der Peripherie benötigen einen erhöhten Insulinbedarf.

Bei der Thyreotoxikose liegen also mehrere Faktoren vor, die im Zusammenspiel zur Überschreitung der Kompensationsmechanismen des Inselorgans, zur Erschöpfung oder Zerstörung der B-Zellen und somit zu einem irreversiblen Diabetes führen können. Ein so entstandener Diabetes ist als thyreogener Diabetes oder Schilddrüsendiabetes zu bezeichnen. Dieser ist weder durch konservative noch durch chirurgische Therapie der Thyreotoxikose zur Rekompensation zu bringen. Findet eine vermehrte Thyroxinproduktion oder -substitution nur vorübergehend statt, und sind die diabetischen Symptome reversibel, so spricht man

von idiotyreoidalem Diabetes. Ein metathyreoidaler Diabetes liegt vor, wenn es durch protrahierte Thyroxinzufuhr zur irreversiblen Inselatrophie gekommen ist.

Bei der Thyreotoxikose ist oftmals die Entwicklung einer Insulinresistenz zu beobachten. Es stellt sich die Frage, auf welchem Wege sie zustande kommt. Wenn die Möglichkeit der Insulinantikörperbildung, eine Resorptionsstörung an der Injektionsstelle und eine erhöhte Insulinaseaktivität ausgeschlossen sind, führt KELLEN (21) die Insulinresistenz auf die gegenregulatorische Wirkung diabetogener Faktoren des Hypophysenvorderlappens zurück. Da sich die Insulinresistenz durch Behandlung der Thyreotoxikose nur selten besserte, ist ihre Entstehung lediglich durch gesteigerte Umsatzprozesse in der Peripherie weitgehend abzulehnen.

Insulinresistenz kann vereinzelt auch durch chronische Insulinüberdosierung entstehen. Dabei beobachtete BRENTANO (3,4) vielfach eine sekundär entstandene Überfunktion der Schilddrüse (gesteigerte nervöse Erregbarkeit, Tachykardie, Schwitzen, Erhöhung des Grundumsatzes um + 20 bis + 40 %). Diese Erscheinungen erklärt BRENTANO durch einen Gegenregulationseffekt, der über eine gesteigerte Ausschüttung von thyreotropem Hormon und ACTH zustandekommt.

Der Organismus setzt sich auf diese Weise gegen ein unphysiologisches Zuviel an therapeutisch zugeführtem

Insulin zur Wehr, indem er sich selbst durch Überproduktion kontrainsulärer Hormone in einen Zustand vermindelter Insulinempfindlichkeit versetzt.

Die Insulinresistenz kann durch Behandlung mit einem Thiourazilpräparat durchbrochen werden.

Die diabetogene Wirkung des thyreotropen Hormons (TSH) des Hypophysenvorderlappens ist in einer Beeinflussung der Schilddrüse zu verstärkter Thyroxinproduktion zu sehen.

So zeigt es sich, wie sehr all die erwähnten humoralen Faktoren in der Genese des Diabetes eng miteinander verkoppelt sind. In den seltensten Fällen wird es durch Störung nur eines dieser Faktoren zur Manifestierung eines Diabetes kommen. Fast immer werden es Funktionsentgleisungen mehrerer humoraler Komponenten sein, die - sich summierend - zum Diabetesausbruch führen.

g. Zentralnervensystem

Die Störungsfaktoren bleiben nicht auf das humorale System beschränkt. Erkrankungen und Schädigungen der der Hypophyse übergeordneten vegetativen Zentren können Einfluß auf Ursprung und Verlauf des Diabetes über eine Störung der Regulationsmechanismen im humoralen System nehmen.

Einflüsse von seiten des Großhirns und der Psyche sind möglich; auch sie können ihre diabetogene Potenz über

eine Störung der hormonalen Regulation zum Ausdruck bringen.

Diese genannten, vorwiegend endokrinen Regulationsmechanismen sind für die Pathogenese desjenigen Diabetestyps von Bedeutung, der sich bevorzugt im Alter als Altersdiabetes manifestiert. Besonders häufig findet der Ausbruch der Zuckerkrankheit im 5. und 6. Lebensjahrzehnt im Anschluß an die Umstellung der hormonalen Regulation statt (Klimakterium).

Die nun vermehrt im Blut zu findenden insulinantagonistischen Hormone sind insofern gegenregulatorisch wirksam, als sie eine vermehrte Insulinproduktion hervorrufen (Gegenregulationsdiabetes). Die B-Zellen des Inselapparates kommen der vermehrten Produktionsanforderung von Insulin bis zu einer gewissen Grenze nach. Ist die Insulinbildungskapazität des Inselapparates voll in Anspruch genommen, wird es durch Überwiegen der gegenregulatorischen Kräfte zu einem relativen Insulinmangel kommen. Er kann sich verstärken, wenn durch Überbeanspruchung der B-Zellen Teile des Inselapparates ausgefallen sind.

Nun aber sind die gegenregulatorischen Mechanismen nicht nur für die Pathogenese des Altersdiabetes von Bedeutung; sie können ebenfalls bei der Ausbildung desjenigen Diabetestyps eine große Rolle spielen, der sich vorwiegend beim kindlichen und jugendlichen

Organismus manifestiert. Bei ihm sind die gegenregulatorischen Kräfte aber nur bis zur Manifestierung der Krankheit wirksam. Danach bilden sich die Störungen im System der insulinantagonistischen Hormone weitgehend zurück, was beim Altersdiabetes nicht der Fall ist. Durch die gegenregulatorischen Wirkungen ist es bei der jugendlichen Form des Diabetes zu einer Erschöpfung des Inselapparates gekommen. Trotz Normalisierung der Störungen im endokrinen System resultiert hierbei der absolute Mangel an Insulin (Insulinmangeldiabetes).

Für die Pathogenese beider Diabetesformen ist eine Erbunterwertigkeit der B-Zellen des Inselapparates anzunehmen. Nur bei einem genetisch belasteten Pankreas wird es durch die gegenregulatorischen Kräfte zum Ausbruch der Zuckerkrankheit kommen. Dabei dürfte die Erbunterwertigkeit beim Insulinmangeldiabetes ausgesprochener sein.

II. Schilddrüsenimmunologie

1. Klassifizierung und serologische Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper

1956 haben ROITT, DONIACH, CAMPBELL und HUDSON (35), und kurze Zeit später WITEBSKY, ROSE, PAINE und EGAN (46) präzipitierende Antikörper gegen Extrakte aus menschlichen Schilddrüsen im Serum von Patienten mit chronischer Thyreoiditis nachgewiesen. Diese gegen Thyreoglobulin gerichteten Antikörper zeigen auto-antigene Eigenschaften. Zum Nachweis von Thyreoglobulinantikörpern haben sich die passive Hämagglutinationsreaktion nach Boyden und die Fluoreszenztechnik nach Coons und Kaplan bewährt.

Neben diesen hämagglutinierenden Antikörpern haben TROTTER, BELYAVIN und WADDAMS (44) einen zweiten Antikörpertyp beschrieben, der das mikrosomale Antigen aus dem Schilddrüsenepithel unter Komplementverbrauch im Sinne einer Komplementbindungsreaktion bindet.

Die hämagglutinierenden und komplementbindenden Schilddrüsenantikörper lassen sich relativ häufig in Thyreoiditis-Seren nachweisen.

2. Klinische Bedeutung von Schilddrüsenauto- antikörpern

a. bei Schilddrüsenkrankheiten

ROITT und DONIACH (36) zeigten 1958, daß Thyreoglobu-

linantikörper in 62,5 % bei schilddrüsenkranken Patienten vorkommen. Der Prozentsatz beim Nachweis des mikrosomalen Faktors betrug 87 %. Die prozentual häufigsten positiven Resultate mit den höchsten Titern wurden von ROITT und DONIACH (37) bei der Hashimoto-schen Thyreoiditis in 97 % der Fälle festgestellt. Bei anderen Untersuchern schwanken die Ergebnisse zwischen 62 % und 100 %, bei einem Mittelwert positiver Befunde um 85 %. Verschiedene Methoden zum Antikörpernachweis (Präzipitinreaktion, passive Hämagglutinationsreaktion, Komplementbindungsreaktion) erschweren Vergleichsmöglichkeiten der einzelnen Literaturhinweise.

In der Häufigkeit positiver Befunde beim Schilddrüsenantikörpernachweis folgt der Hashimotoschen Erkrankung das primäre Myxödem. Der Mittelwert, der von verschiedenen Untersuchern erbrachten Ergebnisse liegt bei 70 %.

Andere Schilddrüsenerkrankungen (Thyreotoxikose, Struma Riedel, Strumitis) zeigen ebenfalls in einem hohen Prozentsatz positive Antikörpertests. Die Häufigkeit der positiven Befunde liegt jedoch weit hinter der, die wir von der Hashimotoschen Erkrankung und dem primären Myxödem her kennen. Die Angaben bei den verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen sind unterschiedlich hoch, und selbst die Befunde bei ein

und derselben Thyreoidaeaffektion schwanken bei den einzelnen Autoren erheblich, so daß es schwer ist, einen einigermaßen verbindlichen Wert zu geben. Er dürfte jedoch zwischen den Grenzen von 60 und 20 Prozent liegen.

b. Klinische Bedeutung von Schilddrüsenautoantikörpern bei anderen Krankheiten

Zu den Erkrankungen mit positivem Titernachweis, aber mit fehlender klinischer Schilddrüsenaffektion gehören der Erythematodes disseminatus, rheumatische Erkrankungen, virale Infektionen, chronische Lebererkrankungen und die Syphilis. Bei diesen Krankheitsbildern schwanken die Prozentzahlen zwischen 20 und 30 Prozent. Die Häufigkeit positiver Antikörperbefunde bei der Syphilis geben HACKETT, BEECH und FORBES (10) sogar mit 73 % an. Es wurde hierbei allerdings die Komplementbindungsreaktion mit Antigenen aus gesunden Schilddrüsen durchgeführt.

c. Klinische Bedeutung von Schilddrüsenautoantikörpern bei Gesunden

Auch klinisch Gesunde können positive Antikörpertiter im Serum aufweisen. Die Häufigkeit der positiven Befunde liegt zwischen 0 % und 10 %.

d. Klinische Bedeutung von Schilddrüsenautoantikörpern bei Diabetikern (Literaturübersicht)

PETTIT, LANDING und GUEST (31) haben 1951 bei diabetischen Kindern in einem Prozentsatz von 22 % Schilddrüsenautoantikörper mit der Fluoreszenzmethode nach Coons nachgewiesen. Von 58 Kindern bis zu 16 Jahren zeigten 13 positive Ergebnisse. In einer Vergleichsgruppe von 178 schilddrüsengesunden, nichtdiabetischen Kindern fanden die Autoren nur 2 mal Antikörper; das sind 1,1 %.

Bei 51 gesunden Waisenhauskindern ließen sich keine Antikörper nachweisen. Demgegenüber fanden sie bei 14 hyperthyreotischen Kindern in 71 % der Fälle Antikörper gegen Schilddrüsenewebe, bei 100 schwangeren Frauen nur in 3 % der Fälle (s.Tab. 1).

Tab. 1: Häufigkeit von Schilddrüsenautoantikörpern, ermittelt mit der Fluoreszenztechnik nach Coons (PETTIT, LANDING und GUEST (31))

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Positiva	Anzahl der Positiva in %
Schilddrüsengesunde nichtdiabetische Kinder	178	2	1,1
Gesunde Waisenhauskinder	51	0	0
Schwangere Frauen	100	3	3
Hyperthyreotische Kinder	14	10	71
Diabetische Kinder	58	13	22

LANDING, PETTIT, WIENS, KNOWLES und GUEST (24) untersuchten in einer späteren Arbeit (1963) die Seren von 225 Diabetikern auf ihren Antikörpergehalt. Die Diabetiker klassifizierten sie in drei Gruppen (s. Tab.2).

Gruppe 1: 83 jugendliche Diabetiker unter 16 Jahren zeigten 11 mal positive Ergebnisse im Antikörpertest mit der indirekten Coons-Methode (13,3 %).

Gruppe 2: 43 jugendliche Diabetiker mit einer Diabetesmanifestation nach dem 16. Lebensjahr. Der Test war hier 8 mal positiv (18,6 %).

Gruppe 3: 99 Patienten mit Auftreten des Diabetes im Erwachsenenalter. Hier war der Test 21 mal positiv (21,2 %).

Tab. 2: Schilddrüsenautoantikörper bei Diabetikern, ermittelt mit der indirekten Coons-Methode (LANDING, PETTIT, WIENS, KNOWLES, GUEST (24))

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Positiva	Anzahl der Positiva in %
Kindliche Diabetiker unter 16 Jahren	83	11	13,3
Jugendliche Diabetiker, Manifestationsalter nach dem 16. Lebensjahr	43	8	18,6
Diabetiker, Manifestation im Erwachsenenalter	99	21	21,2
Zusammen	225	40	17,8

Ein geringer, nicht signifikanter Anstieg der Antikörpertiter ist mit dem Anstieg des Manifestationsalters des Diabetes verbunden.

Die niedrige Prozentzahl von 13,3 % (1963) bei jugendlichen Diabetikern unter 16 Jahren gegenüber 22 % bei den Untersuchungen von 1961 erklären die Autoren mit einem strengeren Maßstab bei der Bewertung der mit der Fluoreszenztechnik nach Coons ermittelten Ergebnisse. Die Autoren sprechen in ihrer Arbeit nur allgemein von Schilddrüsenantikörpern. Bei der Verwendung der Fluoreszenzmethode an unfixierten Gewebsschnitten dürfte es sich wohl um Autoantikörper gegen die mikrosomale Fraktion handeln.

Angeregt durch die erwähnten Untersuchungen von PETTIT, LANDING und GUEST von 1961 (31) und von LANDING, PETTIT, WIENS, KNOWLES und GUEST von 1963 (24) und durch klinisch beobachtete Zusammenhänge zwischen Störungen im Kohlenhydrathaushalt und Schilddrüsenerkrankung wurden von uns Schilddrüsenautoantikörper bei Diabetikern in verschiedenen Altersstufen und unterschiedlicher Stoffwechselsituation bestimmt.

Die einschlägige Literatur über Zusammenhänge von Schilddrüsenantikörpern und Diabetes ist spärlich. Die Anstellung von Literaturvergleichen ist nicht einfach, da die Autoren verschiedene Untersuchungstechniken verwendet haben.

Es sind uns 4 weitere Arbeitsgruppen bekannt, die in ihren Veröffentlichungen über Schilddrüsenautoantikörper bei Diabetikern berichten.

MOORE und NEILSON (27) untersuchten 1963 83 Diabetiker-seren von Patienten verschiedenen Alters mit der Komplementbindungsreaktion (s. Tab. 3).

Tab. 3: Schilddrüsenautoantikörper bei Diabetikern
(MOORE und NEILSON (27))

	Passive Hämagglutination			Komplementbindung		
	Positive Ergebnisse			Positive Ergebnisse		
	Pat. zahl	absolut	in %	Pat. zahl	absolut	in %
Diabetiker aller Al- tersklassen	65	6	9	83	14	17
Kontrollen	65	5	8	166	7	4

Die Häufigkeit positiver Befunde geben MOORE und NEILSON mit 17 % an gegenüber einer Kontrollgruppe von 166 Patienten, bei der sie nur in 4 % der Fälle positive Ergebnisse fanden. Die Untersuchung von 65 Diabetiker-seren aller Altersgruppen mit der Hämagglutinations-technik und der gleichen Zahl einer Kontrollgruppe ergaben demgegenüber annähernd den gleichen Prozentsatz positiver Antikörperbefunde von 9 % bzw. 8 % (Tab. 3).

Tab. 4 zeigt die Verhältnisse bei Diabetikern mit der Manifestation der Zuckerstoffwechselstörung vor und nach dem 40. Lebensjahr. Gegenüber den Kontrollen sind hier die Prozentzahlen in der Gruppe jüngerer (18 %) und älterer Diabetiker (16 %) bei Verwendung der Komplementbindungsreaktion deutlich hoch.

Die Ergebnisse mit der passiven Hämagglutinationsmethode sind weniger eindeutig. Während bei den jüngeren Diabetikern in 12 % ein positives Ergebnis gegenüber in 4 % bei den Kontrollen gefunden wurde, sind in der Gruppe der älteren Diabetiker positive Werte bei den Zuckerkranken weniger häufig anzutreffen (7,5 %) als bei den Kontrollen (10 %).

Tab. 4: Schilddrüsenautoantikörper bei Diabetikern mit der Manifestation der Krankheit vor und nach dem 40. Lebensjahr. (MOORE und NEILSON (27))

	Passive Hämagglutination			Komplementbindung		
	Pat. zahl	absolut	in %	Pat. zahl	absolut	in %
Diabetiker mit Krank- heitsmani- festation vor dem 40. Lebensjahr	25	3	12	33	6	18
Kontrollen	25	1	4	66	2	3
Diabetiker mit Krank- heitsmani- festation nach d.40. Lebensjahr	40	3	7,5	50	8	16
Kontrollen	40	4	10	100	5	5

NEVE, THYS und BASTENIE (28) fanden 1964 mit der passiven Hämagglutinationsmethode bei 22 Diabetikern, die älter als 50 Jahre waren, in 18,2 % der Fälle Thyreoglobulinautoantikörper (Tab. 5). Demgegenüber wiesen sie bei Patienten mit Angina pectoris und Herzinfarkt (41,2 %), mit Fettleibigkeit (27,8 %) und mit Hypertension (24,6 %) sehr viel häufiger Antikörper nach. Bei 277 Patienten im Alter von über 50 Jahren mit verschiedenen Krankheiten war der Antikörpertest in 19,9 % der Fälle positiv.

MARET und BERTHAUX (26) untersuchten 1965 die Seren von 82 Diabetikern im Alter von mehr als 70 Jahren; in 32,9 % der Fälle war die passive Hämagglutinationsmethode in einer Verdünnung von 1:5 positiv (Tab. 5). In einer Kontrollgruppe von 110 Patienten im Greisenalter ohne akute Erkrankungen war der entsprechende Prozentsatz 26,3.

PETER und SZECSENYI (30) fanden 1966 bei 12 diabetischen Kindern in 33,3 %, bei Kindern mit Strumen in 31,8 %, bei Untersuchungen von Nabelschnurblut in 28,6 % und von mütterlichem Blut in 20,0 % Schilddrüsenantikörper. Die Autoren benutzten die Agardiffusionsmethode nach OAKLEY (29) in der Modifikation nach GOUDIE.

Die nun folgenden, ebenfalls in Tab. 5 und 6 zusammengestellten Angaben stammen aus Arbeiten, in

denen über die Nachweisbarkeit von Schilddrüsenautoantikörpern gewissermaßen nur am Rande berichtet wird.

HACKETT, BEECH und FORBES (11) fanden unter 21 Diabetikern in 2 Fällen positive Titer mit der Komplementbindungsreaktion unter Verwendung von normalem Schilddrüsenantigen (9,5 %); bei 164 gesunden Blutspendern war die Reaktion in 1,8 % positiv. Der Durchschnittswert bei einem gemischten Krankengut betrug 12 %.

Im Rahmen einer anderen Untersuchung (12) mit dem Hämagglutinationstest erhielten dieselben Autoren bei 13 Diabetikern nur in einem Fall, also in 7,7 %, einen positiven Wert. Demgegenüber fanden sie bei einem unausgewählten Krankengut von 387 Patienten Antikörper in sogar 18 %, bei 102 Blutspendern in 9 %.

GOUDIE, ANDERSON und GRAY (9) konnten bei einem von 5 Diabetikern eine positive Komplementbindungsreaktion feststellen (20 %); die Diabetiker entstammten einer Gruppe von 486 Patienten verschiedener Erkrankungen mit einer Antikörperhäufigkeit von 6,8 %.

Jahr	Schilddrüsengesunde Diabetiker				Strumapatienten mit und ohne Diabetes			
	K	E	A		K	J	E	A
21	3				9			
22	4				12			
23	10				7,5			
24	13,9				18,2			
25	20,3				32,9			
26	9				7,7			
27					33,3			
28					4,4			
29					41,7			

Abb. 5: Prozentuale Häufigkeit hämoglobulinisierender Thyreoglobulinantikörper
Erfahrungen: A = Kinder

J = Jugendliche

E = Erwachsene (im geschlechtsreifen Alter)

A = Erwachsene (in Klimakterium bzw. Postklimakterium)

Die Ergebnisse von Patient (30) sind mit der Agardiffusionsmethode
nicht bestätigt worden.

	Schilddrüsengesunde Kontrollpersonen				Schilddrüsengesunde Diabetiker				Strumapatienten mit und ohne Diabetes			
Lit.	K	J	E	A	K	J	E	A	K	J	E	A
31	1,1		3		22				71			
24					12,3	18,6	21,2					
27	4				17							
27		3		5		18		16				
11			1,8				9,5				24	
9			6,8				20					
Eig. Ergeb.						4,3		3,2			12,5	

Tab. 6: Prozentuale Häufigkeit kompliziert verlaufender Schilddrüsenerkrankungen bei Kontrollpersonen

Erklärungen: K = Kinder

J = Jugendliche

E = Erwachsene (im geschlechtsreifen Alter)

A = Erwachsene (im Klimakterium bzw. Postklimakterium)

Die Ergebnisse von PEPTIP (31) und LAMING (24) sind mit der Immunfluoreszenzmethode bestimmt worden.

B. Eigene Untersuchungen

1. Patientengut

Wir untersuchten die Seren von 117 Diabetikern auf Schilddrüsenautoantikörper. Von ihnen zeigten 93 klinisch keinen Anhalt für das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung, weder eine klinisch nachweisbare Struma noch eine entzündliche Affektion. 24 Diabetiker wiesen eine Struma ohne Entzündungszeichen auf. Von den 93 diabetischen Patienten ohne Struma sind 62 bezüglich ihres Stoffwechselerhaltens dem Typ eines Insulinmangeldiabetes zuzuordnen. 31 Diabetiker ohne Schilddrüsenaffektion im obigen Sinne sind in die Gruppe der Altersdiabetiker einzureihen.

Das hier zu den Untersuchungen herangezogene Patientengut stammte aus der Diabeteszentrale der Allgemeinen Ortskrankenkasse Berlin, dem Städtischen Krankenhaus Hohengatow und dem Städtischen Krankenhaus Tegel-Süd.

2. Serologische Techniken

Die Bestimmung der Thyreoglobulinautoantikörper erfolgte mit der passiven Hämagglutination nach Boyden und dem Latex-Tropfen-Test.

Beim Boyden-Test wird Patientenserum in einer Verdünnungsreihe von 1:5 bis 1:2500000 mit einer Auf-

schwemmung von Schaferythrocyten, die mit Thyreoglobulin beladen sind, inkubiert. Bei einer sichtbaren Hämagglutination in Form eines Bodensatzes ist bei entsprechend negativen Kontrollen an das Vorhandensein von Thyreoglobulinautoantikörpern im Patientenserum zu denken. Der Test wird dann als positiv angesehen, wenn bei einer Verdünnung von 1:5 beginnend Agglutinationen am Boden zu sehen sind. Zum Ausschluß falsch positiver Ergebnisse wurde Patientenserum in einer Kontrollreihe mit einer Aufschwemmung von Schaferythrocyten zusammengebracht, die nicht mit Thyreoglobulin beladen waren.

Beim Latex-Tropfen-Test wird unverdünntes und in einem Verhältnis von 1:20 mit Glycerin-Puffer verdünntes Patientenserum mit einem Testserum zusammengebracht, das in einer Aufschwemmung an eine Polystyrene-Trägersubstanz gebundenes Thyreoglobulin enthält. Beim Vorliegen von Thyreoglobulinautoantikörpern im Serum binden sich diese an das Thyreoglobulin der Trägersubstanz und rufen eine Verklumpung hervor. In einer positiven Kontrollreihe wird ein antikörperhaltiges Kontrollserum mit dem Latex-Reagenz zusammengebracht, das nun Verklumpung aufweisen muß.

Zum Nachweis mikrosomaler Antikörper des Schilddrüsenepithels wurde die Komplementbindungsreaktion herangezogen. Bei diesem Test kommt es zu einer Antigen-

Antikörper-Reaktion nur, wenn Komplement zur Bindung vorhanden ist. Antikörper der mikrosomalen Fraktion in einem entsprechenden Patientenserum reagieren dann mit einer Aufschwemmung entsprechender Antigene aus menschlichem thyreotoxischen Schilddrüsengewebe unter Komplementschwund. Bei Zugabe eines sogenannten hämolytischen Systems (bestehend 1. aus Schafer erythrocyten = Antigen und 2. aus Kaninchenserum, das gegen Schaf erythrocyten gerichtete Antikörper enthält = Antikörper) kann es nicht mehr zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion durch Komplementmangel kommen; eine Hämolyse bleibt somit aus. Die fehlende Hämolyse ist damit gleichbedeutend mit dem positiven Nachweis mikrosomaler Antikörper.

Die Komplementbindungsreaktion wurde mit Serumverdünnungen von 1:5 und 1:20 angesetzt.

3. Ergebnisse

Bei 62 Patienten (s. Tab. 7) mit Insulinmangeldiabetes, in der S. 1 gegebenen klinischen und pathogenetischen Definition, zeigte der Boyden-Test in 48,4 % der Fälle positive Reaktionen.

Die Seren von 31 Patienten mit Altersdiabetes wiesen einen positiven Antikörpernachweis in Höhe von 38,6 % auf.

Tab. 7: Passive Hämagglutinationsreaktion (Boyden-Test)

Diabetes ohne Struma				Diabetes mit Struma							
Insulinmangel- diabetes				Altersdiabetes							
62 Patienten				31 Patienten		24 Patienten					
Anzahl		%		Anzahl		%		Anzahl		%	
In einer Ver- dünnung von:											
1 :	5	positiv	30	48,4	12	38,6	10	41,7			
1 :	25	"	25	40,3	4	12,8	8	33,4			
1 :	50	"	16	25,8	6	19,4	6	25,0			
1 :	100	"	7	11,3	6	19,4	5	20,8			
1 :	200	"	3	4,8	2	6,5	4	16,7			
1 :	400	"	1	1,6	2	6,5	2	8,4			
1 :	800	"			2	6,5	2	8,4			
1 :	1600	"			2	6,5	1	4,2			
1 :	3200	"			1	3,2	1	4,2			
1 :	6400	"					1	4,2			

Tab. 8: Komplementbindungsreaktion

Diabetes ohne Struma				Diabetes mit Struma		
Insulinmangel- diabetes		Altersdiabetes				
62 Patienten		31 Patienten		24 Patienten		
Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
In einer Ver- dünnung von:						
1 : 5 positiv	3	4,8	1	3,2	3	12,5
1 : 20 "			1	3,2		

Die Gruppe der Altersdiabetiker ohne Struma wird weiter analysiert (s. Tab. 9).

Tab. 9: Passive Hämagglutinationsreaktion (Boyden-Test)

Altersdiabetes

		15 schwer einstellbare Diabetiker mit dem Durchschnittsalter von 44 Jahren		13 leicht einstellbare Diabetiker mit dem Durchschnittsalter von 67 Jahren	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Positiv in einer Verdünnung von:					
1 :	5	8	53,3	3	23,1
1 :	25	4	26,7	2	15,4
1 :	50	4	26,7	2	15,4
1 :	100	4	26,7	2	15,4
1 :	200	2	13,3		
1 :	400	2	13,3		
1 :	800	2	13,3		
1 :	1600	2	13,3		
1 :	3200	1	6,7		

Diese Tabelle enthält 15 Diabetiker, die wegen Stoffwechselentgleisung stationär aufgenommen wurden. Obwohl sie nach unserer Definition eigentlich zum Altersdiabetes gerechnet werden müßten, nehmen sie eine Sonderstellung insofern ein, als es sich um Patienten mit einem Manifestationsalter des Diabetes zwischen dem 34. und 56., im Mittel im 44. Lebensjahr handelt. Die diabetische Stoffwechsellaage konnte nur sehr schwer eingestellt werden. Diese gesondert herausgegriffene Patientengruppe wies einen positiven Antikörperbefund in 53,3 % auf.

Zu der Gruppe der 31 Altersdiabetiker gehören außerdem 13 Patienten, bei denen der Diabetes "Nebenbe-

fund" war. Das durchschnittliche Manifestationsalter ist 67 Jahre. Der Diabetes ist in vielen Fällen frisch entdeckt worden; er zeigte mehrjährigen stabilen Verlauf, ließ sich gut einstellen, und er ist nur bei 3 Patienten seit längerer Zeit, bei 2 weiteren seit Einlieferung ins Krankenhaus, insulinbedürftig. Bei diesen 13 Kranken ist der Antikörpernachweis nach Boyden nur in 23,1 % der Fälle positiv.

3 weitere Patienten aus der Gruppe der 31 Altersdiabetiker können wegen der geringen Anzahl und der zweifelhaften Untersuchungsergebnisse vernachlässigt werden.

24 Zuckerkrankte unterschiedlicher Altersstufen mit klinisch nachweisbarer Struma wiesen in 41,7 % der Fälle positive Antikörpertiter auf.

Die Komplementbindungsreaktion (Tab. 8) war in einer Verdünnung von 1:5 bei den Insulinmangeldiabetikern in 4,8 %, bei den Altersdiabetikern in 3,2 %, bei Diabetikern mit Struma in 12,5 % der Fälle positiv.

In der Verdünnung von 1:20 erhielten wir nur einen einzigen positiven Antikörperbefund, und zwar in der Gruppe der 31 Altersdiabetiker (3,2 %).

Der Latex-Tropfen-Test war bei den 117 untersuchten Seren in allen Verdünnungsstufen negativ.

C. I. Diskussion

Unsere Ergebnisse konnten die Untersuchungen von PETTIT, LANDING und Mitarbeitern (31,24), die bei Diabetikern vermehrt Schilddrüsenautoantikörper fanden, im wesentlichen bestätigen. Der Prozentsatz unserer positiven Befunde beim Insulinmangeldiabetes ist gegenüber dem bei PETTIT und Mitarbeitern (31) allerdings etwas mehr als doppelt so hoch (48,4 % und 22 %). Das mag daran liegen, daß die eben genannten Autoren Antikörper lediglich gegen das mikrosomale Antigen mit der Fluoreszenztechnik nach Coons bestimmten, während in dieser Studie Thyreoglobulin-autoantikörper mit der passiven Hämagglutinationsmethode nachgewiesen wurden. Ein weiterer Gesichtspunkt, der die unterschiedliche Höhe der positiven Ergebnisse erklären könnte, ist in der Tatsache zu sehen, daß PETTIT (31) diabetische Kinder bis zu 16 Jahren untersuchte, über deren Stoffwechseleinstellung, bzw. über die damit zusammenhängenden Schwierigkeiten in der Arbeit nicht diskutiert wird. Demgegenüber handelte es sich in unserer Versuchsreihe um Insulinmangeldiabetiker bis zu 30 Jahren, die fast ausschließlich schwer einzustellen waren.

LANDINGs (24) Resultat, daß die Häufigkeit positiver Antikörperbefunde mit dem Anstieg des Manifestationsalters des Diabetes zunimmt (Tab. 6), widerspricht

unseren Ergebnissen nicht. Die prozentualen Differenzen zwischen seinen 3 Diabeteseseinteilungen sind - wie LANDING selbst sagt - nicht signifikant. Der höhere Prozentsatz von positivem Antikörpernachweis bei Altersdiabetikern ist auf die in dieser Arbeit gewählte pathogenetische Einteilung der Diabetesformen zurückzuführen.

Im Gegensatz zu anderen Autoren wiesen wir bei Diabetikern mit Schilddrüsenaffektionen in einem relativ geringen Prozentsatz Antikörper nach (41,7 %). Eine Erklärung gibt die Tatsache, daß es sich bei diesen Schilddrüsenaffektionen in den meisten Fällen um geringgradige Strumen ohne klinischen Krankheitswert handelte, die aus diesem Grund nicht behandelt wurden.

Unsere Aussagen werden von MOORE (27) unterstützt, der bei Diabetikern in 17 % gegenüber 4 % bei den Kontrollen Antikörper, allerdings vom mikrosomalen Typ, fand. Auch er konnte zeigen (Tab. 6), daß sie bei jungen Diabetikern - unter 40 Jahren - häufiger nachzuweisen sind als bei älteren Diabetikern - über 40 Jahren.

Die Ergebnisse des gleichen Autors mit dem Boyden-Test, mit dem er bei Diabetikern weniger häufig Antikörper nachwies als bei Patienten mit verschiedenen anderen Erkrankungen - Diabetes, die perniziöse - und die Eisenmangelanämie und Schilddrüsenaffektionen

ausgenommen - sind mit unseren Versuchsdaten nicht in Übereinstimmung zu bringen.

Unsere Ergebnisse werden weiterhin bekräftigt von MARET (26), der bei greisen, nicht näher klassifizierten Diabetikern häufiger Antikörper (32,9 %) fand als bei gleichaltrigen, nicht akut erkrankten Patienten (26,3 %). Für seine Untersuchungen benutzte er die passive Hämagglutinationsmethode nach Boyden und wies damit Antikörper gegen das Thyreoglobulin nach.

PETER und Mitarbeiter (30) unterstützen mit ihren Untersuchungen unsere Ergebnisse. Sie fanden bei diabetischen Kindern ohne irgendeine Schilddrüsenerkrankung (33,3 %) häufiger Antikörper als bei Kindern mit Strumen (31,8 %). Ihre Angaben für mütterliche Blut- und Nabelschnurblutuntersuchungen mit 20,0 % und 28,6 % differieren noch mehr als bei diabetischen Kindern.

Weiterhin können GOUDIES (9) Befunde unsere Aussagen bestätigen. Er fand mit der Komplementbindungsreaktion in 20 % der Fälle Antikörper gegen das mikrosomale Antigen, und er zeigte damit eine ausgeprägte Häufigkeit bei Diabetikern auf, zumal er bei insgesamt 486 Patienten mit verschiedenen anderen nicht diabetischen Krankheiten nur in 6,8 % positive Testergebnisse erhielt. Seine Angaben werden in ihrer Bedeu-

tung dadurch abgeschwächt, daß sich unter den 486 Patienten nur 5 Diabetiker befanden, die wegen ihrer geringen Anzahl keine aussagekräftige Gruppe darstellen.

2 Arbeiten stehen in ihren Befunden unseren Aussagen entgegen. Bei 22 unklassifizierten Diabetikern über 50 Jahre fand NEVE (28) in 18,2 % der Fälle Antikörper gegen Thyreoglobulin. Er bezeichnet diesen Prozentsatz als normal. Denn bei 277 Patienten im Alter von über 50 Jahren mit verschiedenen Erkrankungen wies er in 19,9 % der Fälle Antikörper nach. Da er feststellte, daß ältere Personen häufiger positive Antikörperergebnisse zeigen als jüngere, und da die untersuchten Diabetiker durchweg über 50 Jahre alt waren, kann der Wert 18,2 % nicht sehr überraschen.

NEVEs prozentuale Angaben liegen wohl deshalb auf der ganzen Linie unter den unseren, da er den Antikörpernachweis erst ab einer Serumverdünnung von 1:125 positiv wertete. Wir dagegen betrachteten - wie vorhin erwähnt - ein Serum als positiv, wenn es bereits in einer Verdünnung von 1:5 genügende Agglutination zeigte.

HACKETT (10,11) widerspricht ebenfalls unseren Aussagen. Tab. 5 zeigt eindeutig, daß beim Hämagglutinationstest und bei der Komplementbindungsreaktion seine

Antikörperbefunde bei Gesunden prozentual und relativ niedrig liegen (9 % und 1,8 %). Schilddrüsenkranke Personen zeigten am häufigsten positive Antikörpertests (61 % und 24 %). Patienten mit verschiedenen anderen Erkrankungen wiesen einen mittleren Wert auf (18 % und 12 %). Diabetiker liegen dagegen mit 7,7 % und 9,5 % unter dem Durchschnitt positiver Befunde. Eine Erklärung kann damit versucht werden, daß es sich vielleicht um nur sehr leicht erkrankte und frisch entdeckte Diabetiker handelte.

In Tab. 7 zeigten wir, daß die Häufigkeit positiver Antikörperbefunde beim Insulinmangeldiabetes um 9,8 % höher liegt als beim Altersdiabetes. Weiterhin (Tab.9) hielten wir es für angebracht, aus der Gruppe der Altersdiabetiker 15 schwereinstellbare Patienten auszuklammern. Dabei stellte es sich heraus, daß für diese die Häufigkeit positiver Antikörpertests bei 53,3 % liegt. Für 13 Patienten mit leichtem Diabetes erwies sich somit die Prozentzahl der Positiva in einer Höhe von 23,1 %.

Dies veranlaßt uns zu der Feststellung, daß die Häufigkeit positiver Antikörperbefunde mit der Schwere des Diabetes einhergeht. Diese zeigte sich klinisch durch starke und rasche Blutzuckerschwankungen, ausgeprägte Neigung zu Komata bzw. Hypoglykämien und vor allem durch häufige Dekompensation mit dadurch notwendig

gewordener stationärer Einstellung.

Die Insulinmangeldiabetiker wiesen die gleichen Symptome in ähnlich starker Ausprägung auf. Allerdings war bei ihnen die Neigung zur Dekompensation weniger häufig. Jedoch waren alle Diabetiker insulinbedürftig.

II. Folgerungen aus der Diskussion über die Autoantikörperentstehung

Bei der Beantwortung der Frage, warum und wie es zur Autoantikörperbildung kommt, gehen wir von den Thyreoidaeaffektionen aus, da doch gerade bei ihnen am häufigsten positive Antikörpertests gegen Schilddrüsengewebe zu erhalten sind. Außerdem ist die Bedeutung dieser Schilddrüsenautoantikörper für Ätiologie und Pathogenese von Schilddrüsenerkrankungen zu besprechen.

WITEBSKY und ROSE (38,39,45) gelang es 1956 durch intrakutane Verabreichung von homologem und autologem Schilddrüsenextrakt bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden Schilddrüsenautoantikörper zu erzeugen. Autoptische Untersuchungen der Schilddrüsen nach 2 bis 3 Monaten ergaben eindeutige histologische Veränderungen dieser Organe. Sie zeigten hauptsächlich Infiltrationen von Lymphozyten und Plasmazellen, Homogenitätsverlust des Kolloids und Degeneration

des Follikelepithels. Es lag damit nahe, den Antikörpern in der Entwicklung entzündlicher Schilddrüsenveränderungen eine pathogenetische Bedeutung zuzuschreiben.

Auch DONIACH und ROITT (5) machten zunächst einen immunologischen Vorgang für die Entstehung der Thyreoidaaffektionen verantwortlich. Sie stellten die Theorie auf, daß das Antigen die Antikörperproduktion einleite, die dann folgende Reaktion zwischen Antigen und Antikörper die Follikelsubstanz zerstöre und somit erneut ein Autoantigen freisetze; damit würde eine Kettenreaktion zu den entzündlichen Veränderungen führen.

DONIACH und ROITT nahmen jedoch in späteren Arbeiten von diesen Vorstellungen wieder Abstand, weil bei der Thyreoiditis mit hohem Antikörpertiter die zu erwartende Progredienz der Erkrankung nicht auftrat - auch nicht im Sinne einer Schilddrüsen Gewebsatrophie.

Mit der Übertragung von Immunseren konnten weder WITEBSKY und Mitarbeiter (47), noch DONIACH und ROITT (6) eine Thyreoiditis auslösen.

Die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit und der Höhe der Antikörpertiter auf der einen und der Intensität der histologischen Veränderungen auf der anderen Seite läßt daran zweifeln, daß den Antikörpern bei der Ent-

stehung entzündlicher Schilddrüsenbefunde eine ausschließlich ursächliche Bedeutung beizumessen ist. So konnten ROSE und WITEBSKY (38,39,45) in der Hauptsache nur bei Kaninchen eine genügende Korrelation zwischen Antikörpertitern und histologischen Veränderungen feststellen. Auch bei diesen Tieren waren in wenigen Fällen trotz hoher Antikörperbefunde keine Organdefekte festzustellen. Hingegen waren bei Hunden und Meerschweinchen oft histologische Veränderungen nachweisbar, ohne daß die Antikörpertests positiv ausfielen.

JONES und ROITT (18) gelang es 1959 ebenfalls eine eindeutige Thyreoiditis durch Einspritzen von homologem Schilddrüsenextrakt bei Ratten in mehr als 90 % der Fälle zu erzeugen.

PORTER und Mitarbeiter (32) sowie SHEPHERD und Mitarbeiter (40) konnten WITEBSKYs Befunde nur teilweise bestätigen.

WITEBSKY und Mitarbeiter (38,39,45) sowie JONES und ROITT (18) injizierten Schilddrüsenextrakte zusammen mit Freundschem Adjuvans (abgetötete Mykobakterien in einer Öl-Wasser-Emulsion). Es ist anzunehmen, daß dieses Vehikel durch seine Depotwirkung und die damit zusammenhängende entzündliche Lokalreaktion am Injektionsort einen Einfluß auf eine verstärkte Antikörperbildung hat (15). Ebenso besteht die Möglich-

keit, daß es infolge eines bakteriellen oder viralen Infektes zum Austritt von Schilddrüsensubstanz in das extrafollikuläre Gewebe kommt und dann ein immunologischer Prozeß abzulaufen beginnt (14). Nach Infekten sind in der Tat Schilddrüsenerkrankungen mit positiven Antikörperbefunden festgestellt worden. EYLAN und Mitarbeiter (8) konnten im Anschluß an Mumpsinfektionen Thyreoiditiden mit positivem Antikörpernachweis beobachten; die Autoren schrieben dem Virus eine pathogene Bedeutung zu.

Wenn auch durch diese tierexperimentellen Untersuchungen von WITEBSKY und Mitarbeitern und von anderen Autoren eine pathogene Bedeutung der Antikörper bei der Entstehung und Unterhaltung entzündlicher und nicht entzündlicher Schilddrüsenerkrankungen nicht erwiesen werden konnte, so ist dem gleichzeitigen Auftreten von histologischen Veränderungen in der Schilddrüse und positiven Antikörperbefunden Beachtung zu schenken.

Mehrere Autoren konnten bei verschiedenen Thyreoideaerkrankungen sowohl Antikörper nachweisen, als auch histologische Veränderungen, hauptsächlich in Form von lymphozytären Infiltrationen und Askanazy-Zellen, feststellen.

Für die Diagnose der Hashimotoschen Erkrankung haben die oben beschriebenen histologischen Veränderungen

fast Beweiskraft. So ist es nicht verwunderlich, daß die häufigsten und höchsten Antikörpertiter bei dieser Krankheit zu finden sind.

Das primäre Myxödem weist nach der Thyreoiditis Hashimoto am häufigsten positive Antikörpertests auf. Dies geht vielleicht darauf zurück, daß zwischen beiden Erkrankungen enge, mehrfach erwähnte Beziehungen bestehen.

BASTENIE (1) 1944 und DOUGLASS und Mitarbeiter (7) 1957 fanden neben der für das Myxödem typischen fibrösen Atrophie lymphozytäre Restinfiltrationen. So könnte das primäre Myxödem als eine zur Schilddrüsenatrophie führende Abart der sonst zur kompensatorischen Hyperplasie neigenden Hashimotoschen Erkrankung aufgefaßt werden (15).

Auch bei der Struma konnte eine eindeutige Beziehung zwischen histologischen Veränderungen und positiven Antikörperbefunden hergestellt werden. Beides gelang WITEBSKY und Mitarbeitern bei 11 Strumapatienten nachzuweisen.

Auf lymphozytäre Infiltrationen bei 8 an Schilddrüsenneoplasmen erkrankten Personen wiesen LINDSAY und Mitarbeiter (25) hin.

Auch bei der Thyreotoxikose finden sich häufig

die genannten histologischen Veränderungen.

Eine Arbeit, die sowohl über positive Antikörperbefunde als auch über lymphozytäre Infiltrationen der Thyreoidea bei Schilddrüsengesunden berichtet, ist von Wichtigkeit. GOUDIE und Mitarbeiter (9) untersuchten aus einer Gruppe von 486 Patienten, die von verschiedenen Krankheiten befallen waren und bei denen die Komplementbindungsreaktion zum Nachweis mikrosomaler Antikörper durchgeführt wurde, 77 Personen autoptisch. Von dieser Patientengruppe zeigten 9 eine positive Komplementbindungsreaktion. Nur in einem der 9 Fälle wies die Schilddrüse keine histologischen Veränderungen auf. Hingegen waren bei 9 anderen Patienten ebenfalls histologische Befunde bei fehlendem Antikörpernachweis zu erheben. Das Fehlen von Antikörpern bei den eben erwähnten histologischen Veränderungen schließt - so meinen GOUDIE und wir - eine etwaige pathogene Bedeutung dieser Antikörper nicht aus, da die Nachweismethode zu schwach gewesen sein kann.

Wir haben ausgeführt, daß Schilddrüsenautoantikörper zusammen mit histologischen Veränderungen in der Schilddrüse als lymphozytäre Infiltrationen häufig beschrieben wurden. Damit ist die Frage nach dem Faktor zu stellen, der diese histologischen und serologischen Prozesse in Gang setzt. Verursachen die lymphozytären Infiltrationen als Folge einer Virusinfektion

eine Schädigung des Gewebes und somit der Basalmembran des Follikelepithels und leiten sie damit den Austritt von Thyreoglobulin oder von mikrosomalem Antigen ein, um dann einen immunologischen Prozeß ablaufen zu lassen?

Ist jedoch der immunologische Prozeß als initialer Faktor zu betrachten, der die beschriebenen histologischen Veränderungen hervorruft, so ist der Austritt des Antigens aus dem Follikel bzw. Follikelepithel in das Gewebe die Voraussetzung. Eine Läsion der Basalmembran des Follikelepithels wäre dann die "conditio sine qua non".

STUART und ALLEN (41) konnten Membranschädigungen in Zusammenhang mit histologischen Veränderungen und positiven Antikörperbefunden signifikant nachweisen. Bei 10 von der Hashimotoschen Erkrankung befallenen Patienten fanden sich in allen Fällen Membranveränderungen und hohe Antikörpertiter (passive Hämagglutinationsmethode mit menschlichen Erythrocyten der Blutgruppe O; hoher Titer heißt: positiv in einer Verdünnung von mehr als 1:5000).

Von 10 Thyreotoxikose-Patienten ohne nachweisbare Antikörper im Serum wiesen demgegenüber nur 2 Membranschädigungen auf. Bei 8 von der gleichen Krankheit befallenen Patienten mit Antikörpern im Serum waren in 7 Fällen positive Ergebnisse an der Membran

zu verzeichnen.

Die für die Auslösung einer Schilddrüsenentzündung als pathogen zu betrachtenden Membrandefekte bestehen nach STUART und ALLEN (41) in einem Fehlen der Kontinuität, in Unregelmäßigkeiten und Öffnungen in der Basalmembran. STUART und ALLEN schreiben: Wenn die Basalmembran die Aufgabe hat, die immunologische Integrität des Follikels aufrechtzuerhalten, indem sie den Austritt von Kolloid in das interstitielle Gewebe verhindert, dann stellt eine Öffnung in der Kontinuität der Membran - wie hier beobachtet - die anatomische Grundlage zur Antikörperbildung dar. Entzündliche Reaktionen in Form der lymphozytären Infiltrationen wären dann als Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion zu verstehen, wobei die Reaktion mit den zellgebundenen Antikörpern wohl die wichtigste Rolle in der Pathogenität spielt.

Eine histologisch nachweisbare Basalmembranschädigung stellt somit einen einleitenden Faktor für einen immunologischen Prozeß und eine darauf folgende entzündliche Reaktion dar.

Es ist nun weiterhin nach einem Grund zu suchen, der diese Basalmembranläsion herbeiführt. Für eine genetisch bedingte Bereitschaft zur Antikörperbildung sprachen sich HALL, OWEN und SMART (13) aus. Sie suchten bei 39 Familienangehörigen von 11 an verschiedenen Thyreoiditisformen erkrankten Patienten nach Schild-

drüsenautoantikörpern. In 56 % der Fälle zeigten sich positive Testergebnisse; die Hälfte der Patienten mit positivem Testresultat wies keine Anzeichen für eine Schilddrüsenerkrankung auf. Diese Befunde, die eine starke Häufigkeit von positiven Antikörpertests unter Familienangehörigen aufzeigen, veranlaßten HALL und Mitarbeiter (13) eine genetisch bedingte Disposition für die Antikörperbildung anzunehmen.

Vielleicht läßt sich diese Disposition zur Antikörperbildung durch eine genetisch bedingte Unterwertigkeit der Basalmembran erklären (41). Die Membran würde in diesem Fall einen locus minoris resistentiae darstellen, der schon durch die physiologische Belastung der Stoffwechselvorgänge oder ähnliche noch unbekannte Gründe im Laufe des Lebens einen Defekt davontragen müßte.

Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß sich sowohl positive Antikörpertests als auch histologische Veränderungen besonders häufig bei Frauen, und zwar älteren Frauen, finden. So wies GOUDIE (9) bei Männern über 40 Jahren in 9 % der Fälle, bei Frauen über 40 Jahren in 30 % der Fälle Schilddrüsenautoantikörper nach. Bei der Autopsie von 300 Schilddrüsen von Patienten, die ebenfalls über 40 Jahre alt waren, deckte GOUDIE bei Männern in 6 %, bei

Frauen in 30 % der Fälle histologische Veränderungen auf.

Auch wir beobachteten bei Frauen häufiger positive Antikörperbefunde als bei Männern, wenn auch bei uns die Unterschiede nicht so stark hervortreten. Am deutlichsten sind unsere diesbezüglichen Ergebnisse in der Gruppe der 15 jüngeren Altersdiabetiker. Der Prozentsatz positiver Antikörperbefunde bei Männern beträgt 42,9 %, der bei Frauen 62,5 %.

Die hier eben aufgezeigte stärkere Inzidenz bei weiblichen Individuen könnte vielleicht ebenfalls durch einen dispositionellen Faktor verursacht werden.

Zu erwägen sind jedoch auch hormonelle Komponenten (Sexualhormone), die auf eine stärkere Reaktivität der antikörperbildenden Zellen Einfluß gewinnen könnten.

NEVE und Mitarbeiter (28) fanden bei einer Greisin Schilddrüsenautoantikörper, histologische Veränderungen im Sinne einer chronischen Thyreoiditis und Zeichen einer Überaktivität der das thyreotrope Hormon produzierenden Hypophysenvorderlappenzellen. Ähnliche Befunde in der Hypophyse konnten von BASTENIE (1) bei allen untersuchten Fällen von Involutionsthyreoiditis aufgezeigt werden.

Nach den Ausführungen über die Autoantikörperentstehung und ihre etwaige pathogenetische Bedeutung stehen wir vor einer weiteren wichtigen Frage. Wir müssen zu er-

klären suchen, warum gerade bei einem schweren Diabetes besonders häufig Schilddrüsenautoantikörper nachzuweisen sind, wie es bei unseren Untersuchungen der Fall war.

Wir möchten hier auf die Arbeiten THIELs (43) hinweisen, der bei Diabetikern Gefäßschädigungen in der Retina untersuchte. Er stellte in allen Teilen der Gefäßwand Ablagerungen von "Schlackenstoffen" fest, die er hauptsächlich als Mukopolysaccharide und andere Glykoproteide, Fette und Glykolipoide identifizierte. Das Eindringen dieser Stoffe in die Gefäßwand und das Ausfallen an dieser Stelle erklärt er sich durch Änderung der Permeabilität, die durch Verschiebungen der Konzentrationsverhältnisse anorganischer Ionen verursacht sein soll. Durch die Ablagerungen und die daraus resultierende Wandverdickung kommt es zur Versorgungseinschränkung der Gefäßwände und des umliegenden Gewebes. Ein Mangel an Sauerstoff und Kohlenhydraten kann das Ausmaß der dissimilatorischen und assimilatorischen Stoffwechselprozesse einschränken. Ernährungsstörungen bis zur Nekrose können die Folge sein.

Diese Befunde konnten nicht nur für die Gefäße der Retina, sondern auch für die von Niere, Bauchspeicheldrüse, Milz, Nebenniere und Haut erhoben werden.

Es ist somit durchaus denkbar, daß gleiches für die

Kapillaren der Schilddrüse gilt. Ob diesbezügliche Untersuchungen durchgeführt wurden, geht aus THIELs Arbeit nicht hervor und ist uns aus der Literatur nicht bekannt.

Diesen von THIEL (43) beim Diabetes beschriebenen Mechanismus machen wir für die Ausbildung von örtlichen Gewebsschäden und Basalmembranschädigungen in der Schilddrüse verantwortlich. Die Vorstellung von dem folgenden Ablauf immunologischer Prozesse ist dann durchaus gangbar. Die lymphozytären Infiltrationen wären nicht nur als Folge einer hauptsächlich zellgebundenen Immunitätsreaktion denkbar, sondern auch als direkte Wirkung einer Ernährungsstörung. Es liegt weiterhin nahe, die Basalmembran als einen genetisch bedingten locus minoris resistentiae anzusehen.

Es besteht ferner die Möglichkeit, daß das zur Behandlung eines Diabetes notwendige Insulin dann einen schädigenden Einfluß auf die Membranen hat, wenn es oft - dem Bedarf nicht angepaßt - in zu hohen oder zu niedrigen Konzentrationen im Organismus vorhanden ist (43).

D. Zusammenfassung

1. Bei Diabetikern fanden wir mit der Hämagglutinationsmethode eine signifikante Häufigkeit von Thyreoglobulinautoantikörpern im Serum:
 - a. bei Personen mit Insulinmangeldiabetes in 48,4 % der Fälle,
 - b. bei Personen mit Altersdiabetes in 38,6 % der Fälle.
2. Die Häufigkeit der Thyreoglobulinautoantikörperbefunde nimmt zu mit dem Schweregrad des Verlaufs des Diabetes mellitus.
3. Der Diabetes mellitus führt zu Schädigungen der Gefäßwände und des interfollikulären Gewebes der Schilddrüse, speziell der Basalmembran der Thyreoidafollikel.
4. Thyreoglobulin tritt durch die geschädigte Basalmembran in das Blut über, wird körperfremd und leitet daher als nunmehr antigengewordene Substanz einen immunologischen Prozeß ein.

E. Literatur

1. Bastenie, P.A.: Contribution a l'etiologie du myxoedème spontané de l' adulte.
Bull. Acad. roy. Med. Belg. 6^e serie, 1944, 9:179.
2. Bowen, B., A.R. Lenzner: The use of propothiouracil in hyperthyreoidism and diabetes: a study of forty-one cases.
New Engl. J. Med., 1951, 245:629.
3. Brentano, C.: Insulinresistenz als Folge von Insulinüberdosierung und ihre Behandlung mit Thiourazilverbindungen.
Z. klin. Med., 1954, 152:371.
4. Brentano, C.: Insulinresistenz und Schilddrüse.
Acta neuroveg. (Wien), 1954, 9:302.
5. Doniach, D. and I.M. Roitt: Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications.
J. clin. Endocr. 1957, 17:1293.
6. Doniach, D. and I.M. Roitt: The prevalence of auto-immune thyreoiditis and its relation to other thyroid diseases.
Immunopathologie: 1. Internationales Symposium, Basel/Seelisberg 1958, hrsg. von Grabar, P. und Miescher, P., Seite 168, Basel/Stuttgart. Schwabe 1959.
7. Douglass, R.C. and S.D. Jacobson: Pathologic changes in adult myxedema. Survey of 10 necropsies.
J. clin. Endocr. 1957, 17:1354.
8. Eylan, E., R. Zmucky and C.H. Sheba: Mumps virus and subacute thyroiditis. Evidence of a causal association.
Lancet 1957, 1:1062.

9. Goudie, R.B., J.R. Anderson and K.G. Gray: Complement fixing antithyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions. J. Path. Bact. 1959, 77:389.
10. Hackett, E., M. Beech and I.J. Forbes: Complement fixation with extract of normal thyroid gland: its occurrence in sera from patients with thyroid disease and in other conditions. Aust. Ann. Med. 1960, 9:93.
11. Hackett, E., M. Beech, I.J. Forbes: Autoimmune complementfixation reaction in 1014 patients. Brit. Med. J. 1960, 2:17.
12. Hackett, E., M. Beech, I.J. Forbes: Thyroglobulin-antibodies in patients without clinical disease of thyroid gland. Lancet 1960, 2:402.
13. Hall, R., S.G. Owen and G.A. Smart: Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies. Lancet 1960, 2:187.
14. Heilmeyer, C. und W. Müller: Die autoantikörperbedingte Thyreoiditis. Dtsch. med. Wschr. 1960, 85:701.
15. Heimpel, H. und W. Müller: Die Immunthyreoiditis. In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1963, Band 19.
16. Houssay, B.: The thyroid and diabetes. Vitam. and Horm., 1946, 4:187.
17. Johns, H.J.: Hyperthyroidism showing carbohydrate metabolism disturbances. J. Amer. med. Ass., 1932, 99:620.

18. Jones and Roitt, unveröffentlichte Arbeit 1959,
Angabe in Roitt, I.M. and D. Doniach:
Thyroid auto-immunity.
Brit. med. Bull. 1960, 16:152.
19. Joslin, E., H. Root, P. White, A. Marble: The treatment
of diabetes mellitus.
Lea and Febiger, Philadelphia, 1957.
20. Kellen, J.: Über Störungen des Kohlenhydratstoff-
wechsels bei erhöhter Tätigkeit der Schild-
drüse.
Z. ges. inn. Med., 1956, 11:368.
21. Kellen, J.: Stoffwechselstörungen im Kohlenhydrat-
haushalt bei Thyreotoxikose. 2. Mitteilung:
Zur Frage der Insulinresistenz.
Z. ges. inn. Med. 1956, 11:802.
22. Knick, B.: Definitionen und Klassifikation des
Diabetes mellitus.
Schweiz. med. Wschr. 1966, 96:1007.
23. Lahey, F., W. Allan, R. Murphy: Hyperthyroidism
and diabetes.
Trans. Amer. Goiter Ass. 1947, Seite 248.
24. Landing, B.H., M.D. Pettit, R.L. Wiens, H. Knowles
and G.M. Guest: Antithyroid antibody and
chronic thyroiditis in diabetes.
J. clin. Endocr. 1963, 23:119.
25. Lindsay, S. and M.E. Dailey: Malignant lymphoma of
the thyroid gland and its relation to
Hashimoto disease. A clinical and patho-
logic study of 8 patients.
J. clin. Endocr. 1955, 15:1332.

26. Maret, L., P. Berthaux: Les anticorps antithyroglobuline chez les diabétiques âgés.
Rev. franc. Gêront. I, 1965, 11:7.
27. Moore, J. M., J. McE. Neilson: Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus.
Lancet 1963, 2:645.
28. Nève, P., O. Thys et P.A. Bastenie: Anticorps antithyroglobuline chez des patients sans affection thyroïdienne.
Med. dans le monde, 40^e année N° 1, Mars 1964.
29. Oakley, C.L., A.J. Fulthroe: Antigenic analysis by diffusion.
J. Path. Bact. 1953, 65:49.
30. Péter, F., L. Szécsényi-Nagy: Die Bedeutung der Schilddrüsenantikörper im Säuglings- und Kindesalter. 12. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 343-346, 1967.
31. Pettit, M.D., B.H. Landing and G.M. Guest: Anti-thyroid antibody in juvenile diabetics.
J. clin. Endocr. 1961, 21:209.
32. Porter, D.D. and R.H. Fennell: Serologic and immunohistochemical study of human and experimental thyroiditis.
New Engl. J. Med. 1961, 265:830.
33. Regan, J. F., R. Wilder: Hyperthyroidism and diabetes.
Arch. Intern. Med., 1940, 65:1116.
34. Reveno, W.: Thiouracil effect in diabetes mellitus complicated by hyperthyroidism.
Amer. J. Med. Sci., 1946, 211:174.

35. Roitt, I.M., D. Doniach, P.N. Campbell and R.V. Hudson: Autoantibodies in Hashimoto disease.
Lancet 1956, 2:820.
36. Roitt, I.M., D. Doniach: Human autoimmune thyroiditis. Serological studies.
Lancet 1958, 2:1027.
37. Roitt, I.M., D. Doniach: Thyroid auto-immunity.
Brit. med. Bull. 1960, 16:152.
38. Rose, N.R. and E. Witebsky: Production of specific rabbit thyroid antibodies in rabbit.
Fed. Proc. 1956, 15:609.
39. Rose, N.R. and E. Witebsky: Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunisation with thyroid extracts.
J. Immunol. 1956, 76:417.
40. Shepherd, W.E., E. Lipinski, H.E. Taylor: Experimental thyroiditis. An appraisal of autoimmune mechanism in its production.
Lancet 1960, 2:739.
41. Stuart, A.E. and W.S.A. Allen: The significance of Basement-Membrane Changes in Thyroid Disease.
Lancet 1958, 2:1204.
42. Thannhauser, S.J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1957.

43. Thiel, R.: Der Diabetes mellitus, ein Gefäßproblem. Ein ophthalmologischer Beitrag zur Entstehung und Art des diabetischen Gefäßschadens.
Bücherei des Augenarztes; Beihefte der Klinischen Monatsblätter für Augenheilkunde.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1956, Heft 25.
44. Trotter, W.R., G. Belyavin and A. Waddams:
Precipitating and complement-fixing antibodies in Hashimoto disease.
Proc. roy. Soc. Med. 1957, 50:961.
45. Witebsky, E. and N.R. Rose: Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit.
J. Immunol. 1956, 76:408.
46. Witebsky, E., N.R. Rose, J.R. Paine and R.W. Egan: Thyroid specific autoantibodies.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 69:669.
47. Witebsky, E., J.R. Paine and N.R. Rose: Clinical significance of sensitization to thyroglobulin. Immunopathologie: 1. Internationales Symposium, Basel/Seelisberg 1958, hrsg. von Grabar, P. und Miescher, P., Seite 162, Basel/Stuttgart, Schwabe 1959.

Es ist mir ein Bedürfnis, an dieser Stelle Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Michel für seine außerordentlich liebenswürdige und wertvolle Unterstützung während dieser Arbeit herzlich zu danken.

Ferner danke ich dem Leiter der Diabetes Zentrale der AOK Berlin, Herrn Dr. med. W. Kloppe, dem Chefarzt der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Hohengatow, Herrn Dr. med. A. Buding und dem Ärztlichen Direktor des Städtischen Krankenhauses Tegel-Süd, Herrn Dr. med. D. Wauer für die freundliche Bereitstellung von diabetischen Patienten.

L e b e n s l a u f

Geboren: 25. November 1941 in Johannesburg/Ostpr.

Eltern: Vater: Heinz Rothenberger, Getreide-
kaufmann, gefallen 1945
Mutter: Margarete Rothenberger geb.
Pawlowski

Schulen: 1947-1953 20. Volksschule zu Berlin-
Charlottenburg
1953-1961 Erich-Hoepner-Schule (Alt-
sprachliches und Neusprach-
liches Gymnasium)
Abitur: 2. März 1961
Erich-Hoepner-Schule

Medizinstudium: Freie Universität Berlin
Mai 1961 - Oktober 1963
Physikum: 24. Oktober 1963
Freie Universität Berlin
Freie Universität Berlin
Nov. 1963 - April 1964
Universität Bern, Mai 1964 - Oktober 1964
Freie Universität Berlin
Nov. 1964 - April 1967

Staatsexamen: 22. September 1967
Freie Universität Berlin

Vom 1.1.1968 bis zum 30.6.1968 arbeitete ich
als Medizinalassistent auf der II. Medizini-
schen Klinik im Städtischen Krankenhaus Spandau.

Ab 1.8.1968 bin ich beim Gesundheitsamt Char-
lottenburg beschäftigt.

